

症例報告

肺原発低分化型滑膜肉腫の一例検例

昭和大学医学部第二病理学教室

乳井 美樹 瀧本 雅文

梅村 宜弘 太田 秀一

昭和大学医学部内科学教室（呼吸器・アレルギー内科学部門）

奥田健太郎 廣瀬 敬 足立 満

要約：症例は35歳の男性で、感冒様症状（咳嗽・微熱）と背部痛を主訴として来院した。胸部X線およびCT検査にて右上肺野に浸潤像を認め、経気管支的肺生検およびCT下肺生検による病理組織検査では、核異型の強い短紡錘形細胞の密な増殖像を示した。免疫組織化学的染色にて非上皮性腫瘍であることのほか特徴的な染色性を示さず、未熟な非上皮性悪性腫瘍（紡錘形細胞肉腫）と診断した。肺肉腫として放射線療法が施行され一時腫瘍縮小効果を得たが再増悪を来した。化学療法が施行されるも腫瘍縮小効果はなく、腫瘍の増大による呼吸床減少と心膜転移および心嚢液貯留による心タンポナーデの併発により、約1年9か月の経過で死亡し、剖検が実施された。剖検材料による腫瘍組織の遺伝子検査でSYT-SSX キメラ遺伝子の発現が証明され、滑膜肉腫（synovial sarcoma）と確定診断した。

キーワード：肺原発肉腫、滑膜肉腫、低分化型、SYT-SSX キメラ遺伝子

肺原発の悪性腫瘍の多くは上皮性で、非上皮性悪性腫瘍（肉腫）の症例は少なく、約30年に及ぶ本邦剖検輯報を調査した森田¹⁾は、肺原発肉腫は219例（男性148例、女性71例）で、発生頻度は、肺癌10,000例に対し、男性41例、女性59例と報告している。また肺原発肉腫は、本邦では平滑筋肉腫、悪性リンパ腫、線維肉腫、横紋筋肉腫が多く、肺原発滑膜肉腫（synovial sarcoma）は稀であり²⁾、肺原発悪性腫瘍のうち0.5%以下といわれる。滑膜肉腫の診断には遺伝子解析でキメラ遺伝子（SYT-SSX）の証明が必須であるが、症例が少ない為その病因・病態は未だ解明されておらず治療法は確立されていない。今回われわれは遺伝子解析でキメラ遺伝子（SYT-SSX）の発現が証明され、肺原発低分化型滑膜肉腫と診断した剖検例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：35歳、男性。

主訴：感冒様症状（咳嗽・微熱）、背部痛。

職業：テレビ局勤務（編集業）。

既往歴：26歳右足骨折（手術あり、輸血なし）。

生活歴：喫煙30本／13年（Brinkman Index = 340）。

家族歴：父 高血圧、母 高血圧・糖尿病。

現病歴：2000年8月中旬上記主訴にて近医受診し、胸部X線で右上肺野の浸潤像を認めた。当院紹介されるが本人の都合により10月中旬に当院を初診し、CT検査にて右上肺野の浸潤像とリンパ節腫大を認め（Fig. 1a）、精査目的にて11月初旬に第一回入院となる。CT下肺生検、気管支内視鏡的肺生検にて、腫瘍細胞はほとんどが短紡錘形細胞で細網線維ないし膠原線維が入り混じった線維肉腫様形態を示した。免疫組織化学的染色でvimentin陽性、cytokeratin陰性であり非上皮性腫瘍であることのほか、特徴的な形態を示さず、紡錘形細胞肉腫（spindle cell sarcoma）と診断した。某センター肺外科を紹介受診・入院したが、腫瘍は心房・右肺動脈を巻き込んでおり、外科適応はなく肺内科へ転科し、翌年1月中旬（初診時から5か月後）から約1カ月間放射線療法（50Gy/25fr）を施行した。一時は腫瘍の50%近い縮小を呈したが、半年後には腫瘍の再増大を認め、当院での化学療法を目的に再受診し、当院呼吸器内科に第2回入院（初診時から1

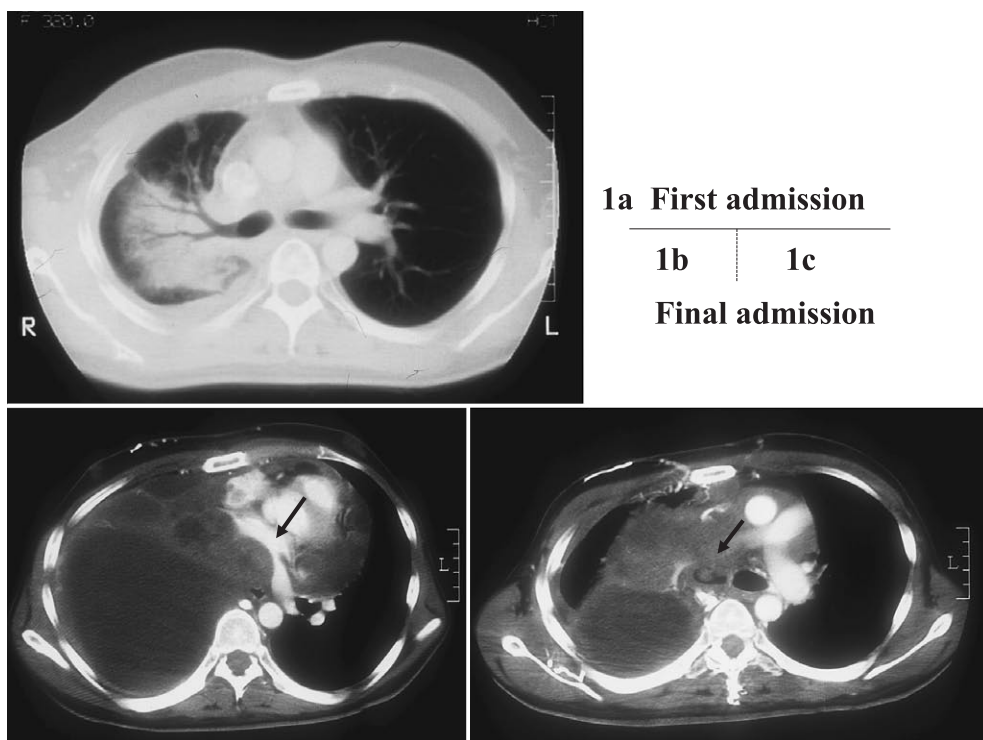


Fig. 1

1a: Chest CT scan on first admission shows infiltration shadows in right upper lobe.

1b and 1c: Chest CT on final admission (1 year and 7 months after first admission). Tumor occupy in right chest cavity and invasive to heart, pulmonary artery (Fig. 1b arrow), bronchus (Fig. 1c arrow) and mediastinum.

年後～約5か月間)となった。化学療法3コース {① [Gemcitabine 1000 mg/m² (day1,8), Docetaxel 60 mg/m² (day8)], ② [同], ③ [Cisplatin 80 mg/m², Docetaxel 60 mg/m²]} および肝転移巣に対し放射線療法 36Gy/20f/31d を施行したが、画像上縮小効果は得られなかった。その後外来管理中であったが、退院後約2か月(初診時から1年7か月後)から腫瘍圧排による上大静脈症候群(顔面浮腫・息切れ)が増強し、第3回入院となった。

入院時現症

身長: 173 cm, 体重: 69 kg, 血圧: 102/80 mmHg, 脈拍: 100 /min, 体温: 37℃, 結膜: 貧血・黄疸なし, 心雑音なし, 左肺音清, 右呼吸音減弱, 腹部: 平坦・軟, 圧痛なし, 顔面・上肢・下腿: 浮腫あり。

入院時検査所見 (Table 1): LDH と肝胆道系酵素の上昇と炎症徴候あり。腫瘍マーカーの増加はみられなかった。

入院時胸部 CT 写真: 右肺はほぼ全肺野が腫瘍に置換され、腫瘍は縦隔・大血管におよび、主気管支を周囲より圧迫し、また肺動脈内へ露出していた (Fig. 1b, 1c)。

入院後経過: 心膜転移、心タンポナーデのためドレーン留置による心嚢ドレナージを施行し、計 2430 ml の心嚢液の排液を得た。また塩酸モルヒネによる疼痛管理、感染の管理等、対症療法が中心となったが、初診時から1年9か月後に心停止し救命処置に反応なく死亡され、剖検が行われた。

剖検所見: 剖検は死後3時間で行った。

右胸腔・縦隔・肺・心臓は強固に癒着しており一塊にして摘出した (Fig. 2a)。右胸膜は線維性に肥厚し一部カプセル化し、右胸腔内はほとんどが腫瘍に置き換わり多くが壊死に陥っていた。右背側部に圧排された肺組織が僅かに残存していた。右主気管支内腔また右肺動脈内に腫瘍塞栓を認めた。腫瘍は心外膜を全周性に取り囲み3 cm に肥厚し (Fig.

Table 1 Laboratory data on first admission

Underline is abnormal value			
WBC	6100 / μ l	Total protein	7.0 g/dl
Neu	63.3%	Albmin	3.8 g/dl
Ly	20.5%	<u>Total bilirubin</u>	1.7 mg/dl
Mo	13.9%	<u>Direct bilirubin</u>	0.7 mg/dl
RBC	440×10^4 / μ l	<u>ALP</u>	605 IU/l
Hb	12.4 g/dl	<u>LDH</u>	1370 IU/l
Ht	37.4%	<u>GOT</u>	50 IU/l
Plt	20.4×10^4 / μ l	<u>GPT</u>	49 IU/l
		<u>γGTP</u>	473 IU/l
Na	140 mEq/ μ l	Creatinin	1.0 mg/dl
K	38 mEq/ μ l		
Cl	106 mEq/ μ l	CYFRA	1.3 ng/ml
<u>CRP</u>	5.7 mg/dl	Pro GRP	25.5 pg/ml
		CEA	2.5

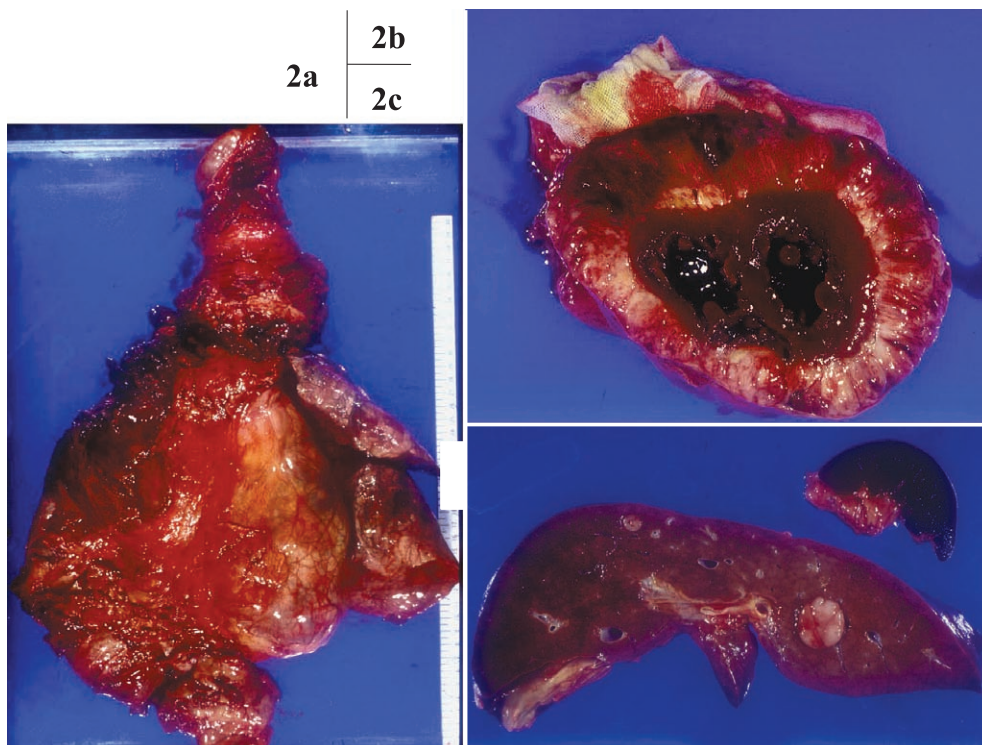


Fig. 2 Autopsy findings

- 2a: Bilateral lungs and mediastinum; Right lung is occupied necrotic tumor and adhesion to mediastinum and heart tightly by direct invasion of tumor.
- 2b: A horizontal cut section of the heart. Pericardial space is occupied white tumor and it suggested cardiac tamponade.
- 2c: A horizontal cut section of the liver. Some white nodules are shown, it suggested metastatic tumors.

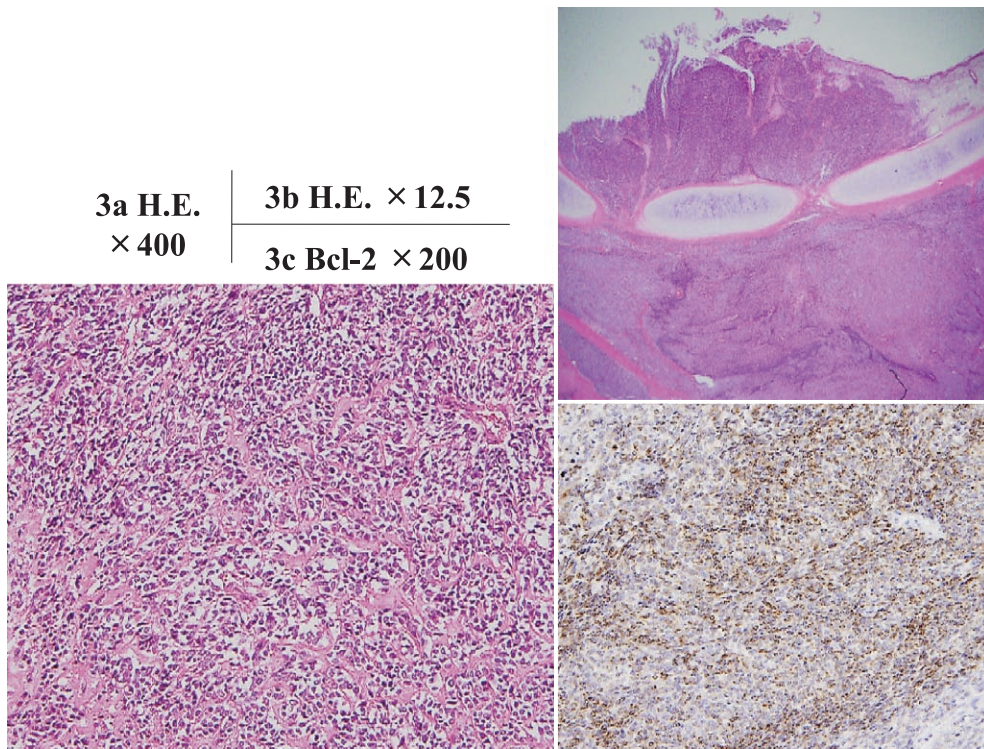


Fig. 3 Histological findings of lung tumor. The tumor was characterized by a dense proliferation of atypical spindle cells with indistinct cytoplasm and short fusiform or small round shaped nuclei (hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 400$). Atypical spindle cells are stained by Bcl-2 in immunochemical stain.

Table 2 Immunohistochemistry findings

Positive
vimentin, bcl-2
Weakly positive
CD99, MIB-1, calretinin, CD56
Negative
cytokeratin, EMA,
SMA, LCA, Factor VIII, CGA,
S-100, mioglobin, CD34, p53

2b), 心嚢液の貯留する余地はなく, 心筋への直接浸潤もみられ, 心拡張不全による循環不全の存在が示唆された. 浸潤・転移は肝 (Fig. 2c), 腹膜 (ダグラス窩)・腸間膜, 左上腕皮下脂肪組織内にも認められた.

組織所見: 腫瘍の組織像 (Fig. 3a, 3b) は肺生検材料と同様で, ほとんどが短紡錘形細胞で細網線

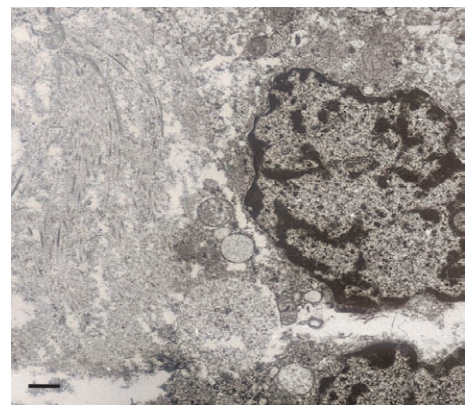


Fig. 4 Electron microscopy shows bizarre nuclear body and immature fibrous tissue (bar, 500 nm).

維ないし膠原線維が入り混じった線維肉腫様形態を示し, 上皮様成分は認めなかった. 免疫組織化学的染色では Table 2 に示すごとく vimentin 陽性,

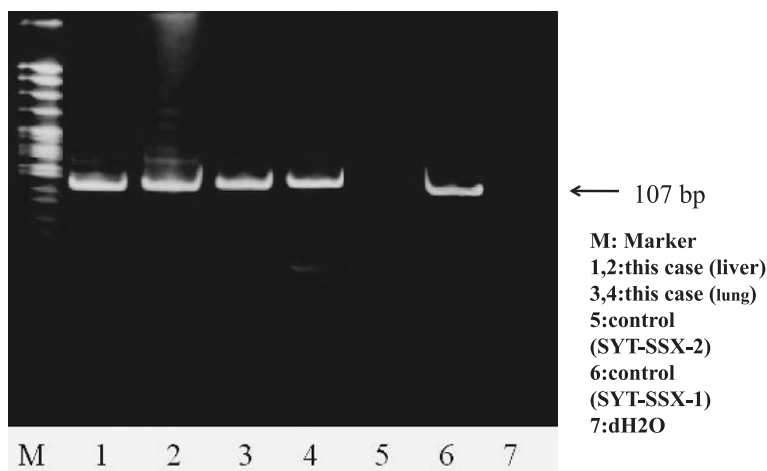


Fig. 5 Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) findings: Lanes 1, 2; metastatic liver tumor and Lane 3, 4; lung tumor products 107 base pair of SYT-SSX1 fusion gene, as same as Lane 6 (control).

cytokeratin 陰性の非上皮性腫瘍の特徴を示した。その他 CD99, MIB-1, bcl-2 (Fig. 3c) に弱陽性を示す以外、特徴的な免疫染色性を示さなかった。転移巣では原発巣に比べると、多型性を示し、核異型も強いが、特徴的な免疫染色性は示さなかった。

電子顕微鏡所見 (Fig. 4)：核小体が目立ち、細胞境界が不明瞭で未熟な形態を示し、未熟な線維成分が認められるのみであった。

遺伝子学的検索 (Fig. 5)：キメラ遺伝子 (SYT-SSX) の発現を確認した。

以上の結果からキメラ遺伝子 (SYT-SSX) の証明により、最終的に低分化型滑膜肉腫 (synovial sarcoma) と診断した。剖検時には胸腔内がほとんど腫瘍に置き換わり、右肺から縦隔・心臓にわたり腫瘍が連続していた為、原発巣については、胸部 X 線や胸部 CT 写真の推移 (Fig. 1) から、初診時の右上肺野の浸潤影を原発と考えた。

以上より本症例の剖検診断は、1) 右肺原発低分化型滑膜肉腫および右主気管支腫瘍塞栓・右肺動脈塞栓と多臓器転移 [心膜全周性および心筋浸潤、多発性肝転移、左上腕皮下組織転移、腹膜・腸間膜播種]、2) 左側肺炎、3) 胃びらんであり、死因は肺病変 (1, 2) による呼吸不全と心膜・心筋への浸潤・転移 (1) ならびに肺動脈塞栓 (1) による心拡張不全・循環不全と考えた。

考 察

肺原発の腫瘍はそのほとんどが上皮性腫瘍 (癌) であり、非上皮性腫瘍 (肉腫) の頻度は極めて少ないとされる。本症例のように紡錘形細胞が増殖する形態をとるものとして、線維肉腫、悪性線維性組織球症 (MFH)、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、単層型滑膜肉腫、類上皮肉腫、明細胞肉腫、カボジ肉腫、カルチノイド等がある。また肺原発肉腫のうち本邦では平滑筋肉腫、悪性リンパ腫、線維肉腫、横紋筋肉腫が比較的多いとされ、肺原発滑膜肉腫は稀であり、医学中央雑誌で検索した範囲では 2004 年から 2009 年の 5 年間に本邦で 16 例の報告があるのみで、その内訳は二相型が 3 例、低分化型 (単相線維型) が 9 例、詳細不明が 4 例であった。

本症例では、免疫染色 (Table 2) の結果、vimentin 陽性、cytokeratin 陰性の非上皮性腫瘍であり、CD99, MIB-1, bcl-2 に弱陽性を示す以外特徴的な染色性は示さなかった。以上 H.E. 染色、免疫組織化学的染色の結果から、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、低分化型滑膜肉腫との鑑別を必要とした。一般に免疫組織化学は非上皮系腫瘍の病理診断に有用であるが、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫には特異的マーカーがないため、確定診断に苦慮することが多い。電顕所見では未熟な線維成分が認められ、線維肉腫も考えられたが、遺伝子解

析によるキメラ遺伝子 (SYT-SSX) の発現がみられ、低分化型滑膜肉腫と診断した。

滑膜肉腫 (synovial sarcoma) は、悪性軟部腫瘍の 5～10% を占め³⁾、若年成人の四肢近傍 (関節・腱) に好発するとされ、その発生母地が滑膜と考えられていた為に 1920 年代に滑膜肉腫と命名された⁴⁾。しかし滑膜組織のない部位にも発生し、肺⁵⁾・心⁶⁾・胸膜⁷⁾・縦隔⁸⁾や食道・腎臓・後腹膜・胸壁・腸間膜・後腹膜・外陰部・頭蓋内 (第三脳室) 発生の報告がされている。病理組織学的形態では、二相型 (biphasic type)、低分化型 (poorly differentiated type) ないし単相線維型 (monophasic fibrous type) に分類される。二相型の上皮成分はもちろんのこと、低分化型 (単相線維型) のいずれも多少なりとも上皮様性格を有し、上皮系マーカーである EMA (epithelial membrane antigen) やサイトケラチンが 70～90% 以上の症例で陽性を示す。それにより、腫瘍細胞の起源として、上皮細胞・非上皮細胞どちらへも分化する能力を持つ多能性幹細胞や脱分化傾向を示す上皮系細胞が推定されている。また滑膜肉腫の免疫組織化学染色として、CD99⁹⁾ や bcl-2¹⁰⁾ が陽性を示すものが多いとされるが、特異的なマーカーではないため、確定診断が困難であり、除外診断的に悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma; 以下 MFH) とされてきたものが少なくない。MFH は 1964 年に O'Brien および Stout らによって報告¹¹⁾ された悪性線維性黄色腫以後、組織球由来の悪性腫瘍として悪性組織球症という名称を呈したことに始まるが、その後電顕所見等から未分化間様細胞ないし線維芽細胞とみなされるようになった。さらに近年の免疫組織化学的マーカーの開発や遺伝子検査の拡大とも相まって、MFH と認識されてきた腫瘍の多くは特定の軟部腫瘍の多形型と考えられ、現在では MFH から独立したもののも少なくない。

滑膜肉腫も 1994 年に遺伝子異常として、18 染色体と X 染色体の相互転座 {t(X;18)} によって生じるキメラ遺伝子 (SYT-SSX) が同定¹²⁾ されて以降、疾患概念が確立し、このキメラ遺伝子 (SYT-SSX) の発現の証明が確定診断に必須となった。このキメラ遺伝子 (SYT-SSX) は滑膜肉腫の 90% 以上に認められ、また逆に滑膜肉腫では t(X;18) 以外の染色体異常はほとんど認められず特異性が高い¹³⁾。

さらに SYT-SSX 産生蛋白と胚形成の時期に発現される TLE (Transducin-Like Enhancer of split) 1 の間には相関があり、抗 TLE1 抗体を用いた免疫組織化学的染色で滑膜肉腫が陽性となることが示された¹⁴⁾。また TLE1 を抑制する HDAC (histone deacetylase) 抑制剤である FK228 は、滑膜肉腫の増殖を抑制するという報告¹⁵⁾ があり、診断や治療への応用が期待される。一方いまだに SYT-SSX の機能は明らかではなく、遺伝子解析によると SYT は多くの臓器に発現するものの、既知の蛋白との相関性はみつかっていない。また SSX の N 末端には転写抑制因子と相関性のある領域があり、さらに人工的な転写活性系において C 末端には転写抑制能を有することが示されたが、SSX 自身は既知の DNA 結合配列を有さないことから、SYT-SSX の結合分子が転写を調節することで癌化に重要な働きを有すると予想されている¹⁶⁾。実際に SYT-SSX の N 末端に結合する分子群が明らかにされてきており、クロマチンリモデリングに関与することがわかってきたが、他の癌と同様に癌化には正の因子、負の因子が複数関わっていると考えられ、さらなる症例の蓄積と解析が望まれる。

近年滑膜肉腫の報告例は徐々に増えてきているものの、キメラ遺伝子の証明が簡便ではないことから、その発生頻度は過小評価されている可能性がある。今後 SYT-SSX の詳細な癌化機構を明らかにし、発癌メカニズムに基づいた治療法の開発が期待される。

謝辞 今回の診断にあたり、キメラ遺伝子 (SYT-SSX) の証明に御協力頂きました、元井 亨先生 (現・帝京大学医学部病理学講座准教授)、仁木利郎先生 (現・自治医科大学病理学講座統合病理学部門教授) に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 森田豊彦: 日本病理剖検輯報第 1～40 輯 (1958～97 年度症例) からみた日本の肺癌の特徴と推移。肺癌 40: 486, 2000.
- 2) 平林陽介, 小川命子, 橋本尚子, ほか: 肺原発滑膜肉腫の 1 例。日臨細胞会誌 47: 122-126, 2008.
- 3) Weiss SW and Goldblum JR: Synovial sarcoma. In *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th ed, pp. 1161-1181, Mosby, St. Louis, 2001.

- 4) Smith LW: Synoviomata. *Am J Pathol* **3** : 355-367, 1927.
- 5) Zeren H, Moran CA, Suster S, *et al*: Primary pulmonary sarcomas with features of monophasic synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 25 cases. *Hum Pathol* **26** : 474-480, 1995.
- 6) Nicholson AG, Rigby M, Lincoln C, *et al*: Synovial sarcoma of the heart. *Histopathology* **30** : 349-352, 1997.
- 7) Gaertner E, Zeren EH, Fleming MV, *et al*: Biphasic synovial sarcomas arising in the pleural cavity. A clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* **20** : 36-45, 1996.
- 8) Witkin GB, Miettinen M, and Rosai J: A biphasic tumor of the mediastinum with features of synovial sarcoma. A report of four cases. *Am J Surg Pathol* **13** : 490-499, 1989.
- 9) Masui F, Matsuno Y, Yokoyama R, *et al*: Synovial sarcoma, histologically mimicking primitive neuroectodermal tumor/ Ewing's sarcoma at distant sites. *Jpn J Clin Oncol* **29** : 438-441, 1999.
- 10) Hirakawa N, Nakata T, Yamamoto I, *et al*: Overexpression of bcl-2 protein in synovial sarcoma: a comparative study of other soft tissue spindle cell sarcomas and additional analysis by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol* **27** : 1060-1065, 1996.
- 11) O'Brien JE and Stout AP: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* **17** : 1445-1455, 1964.
- 12) Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, *et al*: Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18) (p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet* **7** : 502-508, 1994.
- 13) Saito N, Nagai M and Ladanyi M: SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma. *Cancer Res* **66** : 6919-6927, 2006.
- 14) Terry J, Saito T, Subramanian S, *et al*: TLE1 as a diagnostic immunohistological marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol* **31** : 240-246, 2007.
- 15) Ito T, Ouchida M, Morimoto Y, *et al*: Significant growth suppression of synovial sarcomas by the histone deacetylase inhibitor FK228 in vitro and in vivo. *Cancer Lett* **224** : 311-319, 2005.
- 16) 田中伸哉, 津田真寿美, 平賀博明, ほか: 滑膜肉腫の臨床病理学的特徴と SYT-SSX キメラ遺伝子産物による細胞癌化のメカニズム. *病理と臨* **21** : 593-603, 2003.

AN AUTOPSY CASE REPORT;
PRIMARY SYNOVIAL SARCOMA OF THE LUNG

Miki NYUI, Masafumi TAKIMOTO, Yoshihiro UMEMURA
and Hidekazu OTA

Second Department of Pathology, Showa University, School of Medicine

Kentaro OKUDA, Takashi HIROSE and Mitsuru ADACHI

Division of Allergology and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine,
Showa University, School of Medicine

Abstract — We report a rare case of primary synovial sarcoma of the lung. The patient was a 35-year-old male complaining of a bad cough, slight fever and back pain. Chest radiograph and computerized tomography scan showed an abnormal infiltrative shadow in the right upper lobe of the lung. Histologically, the tumor of a lung biopsy specimen showed a dense proliferation of short spindle cells. However, a specific diagnosis could not be made even with immunohistochemical examination because the spindle cells expressed no specific feature. We diagnosed a non-epithelial malignant tumor (spindle cell sarcoma) of the lung at the time. After radiation therapy, the tumor decreased to half the size. However, the tumor enlarged again after a few months. Subsequent radiation and chemotherapy had no effect, and the patient died after one year and nine months. From the tumor tissues at autopsy, we examined for the presence of SYT-SSX fusion gene transcripts by reverse transcription polymerase chain reaction. Because this fusion gene is identified with synovial sarcoma. We were able to diagnose this case as primary synovial sarcoma of the lung.

Key words: pulmonary sarcoma, synovial sarcoma, poorly differentiated type, SYT-SSX fusion gene

〔受付：12月3日，2009，受理：1月13日，2010〕